

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Ефремова Валерия Вильямовича на диссертационную работу Кардаш Виты Петровны «Роль клинико-генетических факторов в развитии хронических субдуральных гематом», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

1. Актуальность избранной темы

Несмотря на более чем двухсотлетний период истории изучения хронической субдуральной гематомы (ХСГ), до настоящего времени в медицинском сообществе не достигнуто единства в определении патогенетических звеньев развития и исхода заболевания. Наиболее частой причиной ХСГ является черепно-мозговая травма, хотя почти половина пациентов не может указать факт травмы или считают ее незначительной. К другим факторам, приводящим к ХСГ, относятся: цереброваскулярные заболевания, прием антикоагулянтов, эпилепсия, операции шунтирования при гидроцефалии. Диагностика ХСГ часто вызывает затруднения, что связано с отсутствием причинно-следственной связи между неврологическими проявлениями и травмой в анамнезе. ХСГ характеризуется многообразием клинических проявлений и сложностью их дифференциальной диагностики. Связано это с тем, что ХСГ имеют ограничительную капсулу, которая обуславливает возникновение сложных недостаточно изученных патогенетических механизмов заболевания. Формирование ограничительной капсулы имеет принципиальное значение, так как приводит к появлению во внутричерепном пространстве относительно независимого образования, во многом подчиняющегося

собственным закономерностям развития. Лечение ХСГ может сопровождаться большим количеством послеоперационных осложнений в виде рецидивов, которые составляют от 2 до 37 %. Рецидивы и повторные операции приводят к неблагоприятным исходам и высокой летальности, которая составляет от 6 до 25 %, особенно у лиц пожилого и старческого возраста.

Доказано, что в развитии ХСГ и рецидивов ключевое значение имеют процессы воспаления, васкулогенеза и фибринолиза непосредственно в зоне гематомы. Исследование генетических маркеров – полиморфных вариантов генов, регулирующих процессы васкулогенеза, воспаления и фибринолиза и их роли в развитии клинико-неврологических нарушений в развитии ХСГ, а также необходимость разработки эффективной системы прогнозирования развития и рецидивирования ХСГ представляется актуальным.

2. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Кардаш В.П., обеспечивается анализом широкого круга зарубежных и отечественных теоретических и практических материалов, научных трудов по исследуемой проблеме, а также официальных статистических данных, законодательных и нормативных актов, ежегодных аналитических обзоров международных организаций, результатами собственных исследований и статистических расчетов автора.

В диссертационном исследовании при изучении роли клинико-генетических факторов в развитии ХСГ Кардаш В.П. использованы клинико-неврологические, нейропсихологические, нейровизуализационные, молекулярно-генетические методы и метод математической обработки результатов. Материал в диссертационном исследовании изложен последовательно и логично, между разделами существует последовательная связь, что способствует качественному и полному решению задач

исследования.

О достоверности результатов диссертационного исследования и обоснованности положений и выводов свидетельствует достаточное количество клинических наблюдений – в исследование включено 246 пациентов с диагнозом ХСГ, из которых 184 не имели признаков рецидивирования после лечения, а у 62 человек обнаруживали рецидивы ХСГ. Группу контроля составили 65 человек после легкой черепно-мозговой травмы, но без признаков формирования ХСГ, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой.

Достаточно корректно сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации.

Диссертация написана по классическому плану с общепринятыми нормами и изложена на 202 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, 2-х глав с результатами исследований, заключения с анализом результатов, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 59 таблицами и 18 рисунками. Библиографический указатель содержит 289 источников современной литературы, из них 18 отечественных и 271 зарубежных.

Введение содержит все необходимые разделы: актуальность темы, связь работы с научными планами и темами, цель и задачи исследования, описание объекта и предмета исследования, научной новизны, теоретической и практической значимости полученных результатов, основных положений, выносимых на защиту, а также указание публикаций по теме диссертации и научных форумов, где были обнародованы полученные результаты.

Обзор литературы написан грамотным научным языком, и содержит анализ основных отечественных и иностранных научных источников по изучаемой проблеме преимущественно за последние 5 лет. Знакомство с литературным обзором позволяет сделать вывод о компетентности автора в поставленной проблеме и необходимости дальнейшего изучения последней.

Во второй главе - «Материал и методы исследования» изложена общая характеристика обследованных пациентов, приведено описание используемых методов исследования, методов статистической обработки данных.

В третьей главе описаны результаты собственных исследований с клиническим анализом неврологических особенностей пациентов с ХСГ с рецидивами и без рецидивов, дана оценка результатов нейропсихологических и нейровизуализационных исследований. Исследованы показатели маркеров повреждения астроглии белка S100B и гипоксических нарушений HIF-1 α при ХСГ с определением критических уровней при развитии рецидивов.

В четвертой главе проведено исследование генетических предикторов неоваскулогенеза, воспаления и фибринолиза с определением частоты встречаемости аллелей и генотипов, установлением связи с развитием ХСГ и развитием рецидивов. При распределении генотипов исследованных полиморфизмов генов VEGFA, PAI-1 и IL6 установлено, что наиболее выраженные клиничко-неврологические, нейропсихологические и нейровизуализационные нарушения, увеличенные уровни HIF-1 α и S100B при ХСГ были определены у пациентов с минорными аллелями исследованных полиморфизмов генов. Проведенное математическое моделирование на основании установленных предикторов риска позволяет прогнозировать развитие и рецидивирование ХСГ.

Изложение данных, полученных при выполнении диссертации, завершается анализом и обобщением результатов исследования, проведенным достаточно глубоко и логично и приведенном в заключении диссертационного исследования. Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных в работе данных и полностью соответствуют ее целям и задачам. Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций достаточно высокая и подтверждается: а) тщательным изучением предмета исследования посредством изучения большого числа литературных источников и обобщения отечественных и зарубежных

исследований в данной области изучения; б) корректным применением, развитием и адаптацией известных методов и подходов, используемых в исследовании, их адекватностью, а также валидностью используемых методик; в) применением апробированных методов статистического анализа результатов;

Базовые положения диссертации опубликованы в 13 научных трудах, в том числе – 7 статьях в научных изданиях, рекомендуемых ВАК, которые глубоко раскрывают научные положения диссертационной работы. Результаты исследования представлены на международных и региональных научно-практических форумах.

С учетом вышесказанного, научные положения и выводы диссертационной работы следует считать научно-обоснованными.

3. Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация Кардаш В.П. соответствует поставленной цели, задачам по ее достижению, а также полученным результатам и выводам. Степень научной новизны диссертации достаточна для кандидатской диссертации и относится ко многим ее аспектам. Полученные в диссертационной работе результаты являются новыми и достоверными. В качестве научных результатов, полученных автором лично, следует отметить, что исследованные варианты генов VEGFA PAI-1 и IL6 при ХСГ имеют активное влияние в комплексе патологических реакций ангиогенеза, воспаления и фибринолиза на прогрессирование ХСГ. Носительство C-аллели *rs2010963* гена VEGFA, 5G-аллели *rs1799768* гена *PAI-1* ассоциировано с развитием ХСГ, тяжестью клинико-неврологических нарушений. Носительство 5G-аллели *rs1799768* гена *PAI-1*, генотипа GG и G-аллели *rs1800795* гена *IL6* ассоциировано с развитием и рецидивированием ХСГ с выраженной степенью нейродефицита. Анализ комплекса клинико-генетических факторов с разработкой моделей логистической регрессии, позволяет прогнозировать риск развития, характер

клинического течения и рецидивирования ХСГ.

Положения научной новизны отражают реализацию предложенного Кардаш В.П. комплексного анализа, направленного на выявление генетических предикторов и их связи с клинико-неврологическими, когнитивными, тревожно-депрессивными, КТ и МРТ изменениями и маркерами церебрального повреждения. Достоверность научных положений диссертации, выводов и рекомендаций подтверждается корректным применением указанных в работе методов исследования и успешным практическим применением результатов диссертационной работы, что отражено в актах внедрения.

Значимость результатов диссертации для науки и практики определяется прикладным характером проведенных диссертационных исследований, решением ряда научных задач с практическим использованием полученных теоретических результатов, проведенными исследованиями.

4. Оценка изложения материала диссертации и автореферата

Работа выполнена на уровне достаточном для кандидатских диссертаций и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК. Диссертационная работа Кардаш В.П. логически структурирована, изложена четко и грамотно. Последовательность изложения материала создает целостное представление о содержании диссертации. По отдельным главам и по работе в целом приведены соответствующие выводы, отражающие полученные научные и практические результаты. К достоинствам диссертационной работы следует отнести обоснованную теоретическую и практическую оценку полученных результатов, глубину проработки рассматриваемой предметной области.

Краткое содержание глав диссертационной работы, основные выводы и результаты представлены в автореферате диссертации, содержание которого соответствует содержанию диссертации.

5. Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по работе нет. В порядке дискуссии представляет интерес мнение диссертанта по следующим вопросам:

6. Вопросы:

1. Какое, на Ваш взгляд, возможно, применить эффективное патогенетически обоснованное лечение рецидивов хронических субдуральных гематом?

2. Какие факторы, по Вашему мнению, следует изучить, в продолжение данного исследования, учитывая мультифакторный характер хронических субдуральных гематом?

7. Заключение:

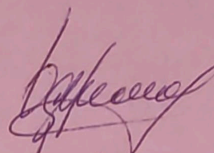
На основании анализа диссертации, автореферата и опубликованных автором работ можно сделать вывод о том, что диссертационная работа Кардаш Виты Петровны является законченным научно-исследовательским трудом, выполненным на актуальную тему, высоком научном уровне. По актуальности темы, объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов и научных положений диссертационная работа Кардаш Виты Петровны «Роль клинико-генетических факторов в развитии хронических субдуральных гематом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни, полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г.), а также п.2.1. «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Совета Министров Донецкой Народной Республики от 27.02.2015 г. №2-13, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Кардаш Вита Петровна

заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Отзыв направляется в диссертационный совет Д 01.026.06 на базе ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

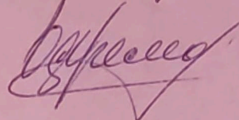
Официальный оппонент:

профессор кафедры нервных болезней
и нейрохирургии
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



В.В. Ефремов

Даю согласие на сбор, хранение и
обработку персональных данных



В.В. Ефремов

Подпись профессора, профессора кафедры нервных болезней и
нейрохирургии Ефремова В.В. заверяю:

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

«_____» января 2023 г.



Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок
Нахичеванский, 29

Контактный телефон: +7(863) 250-42-00

Адрес электронной почты: okt@rostgmu.ru